

Nouvelle réaction des aryl oxamates permettant la synthèse des aryl carbamoyl-2 benzimidazoles. (Invention : Robert SALLE, Bernard SILLION et Gabriel DE GAUDEMARIS.)

INSTITUT FRANÇAIS DU PÉTROLE, DES CARBURANTS ET LUBRIFIANTS
résidant en France (Hauts-de-Seine).

Demandé le 1^{er} juin 1966, à 10^h 15^m, par poste.

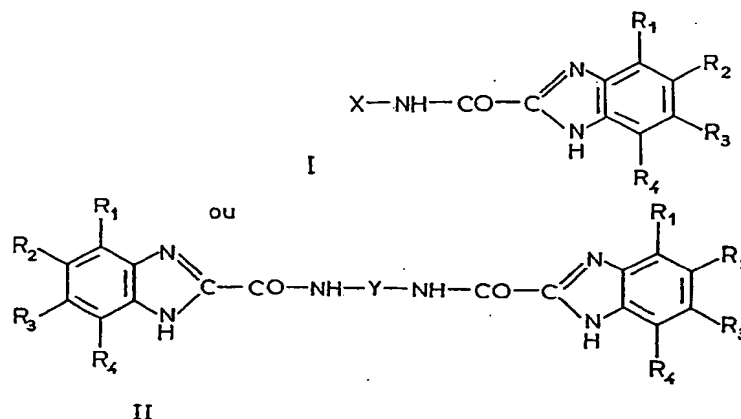
Délivré par arrêté du 12 février 1968

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 12 du 22 mars 1968.)

(Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11, § 7, de la loi du 5 juillet 1844 modifiée par la loi du 7 avril 1902.)

La présente invention décrit une réaction nouvelle des aryl oxamates d'alcoyle ou d'aryle per-

mettant la synthèse d'aryl carbamoyl benzimidazoles répondant aux formules générales :



Dans la formule I, X représente un radical monovalent aromatique, hydrocarboné ou hétérocyclique ; R_1, R_2, R_3, R_4 pouvant être des radicaux hydrogène, alcoyls ou aryles, différents ou identiques.

Dans la formule II, Y représente un radical divalent aromatique hydrocarboné ou hétérocyclique ; les groupements NH liés au carbonyle pouvant être fixés :

Soit sur le même noyau aromatique, hydrocarboné ou hétérocyclique ;

Soit sur des noyaux aromatiques différents, accolés ou reliés entre eux par une liaison simple, ou par des ponts oxygène ou soufre, ou bien par des groupements méthylène, sulfure ou méthyl phosphine par exemple.

Les substituants R_1, R_2, R_3, R_4 ont la même signification que sur la formule I.

Le noyau aromatique du benzimidazole peut lui-même être hétérocyclique.

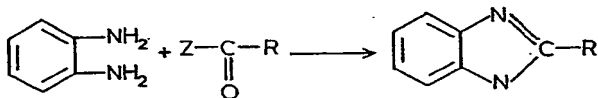
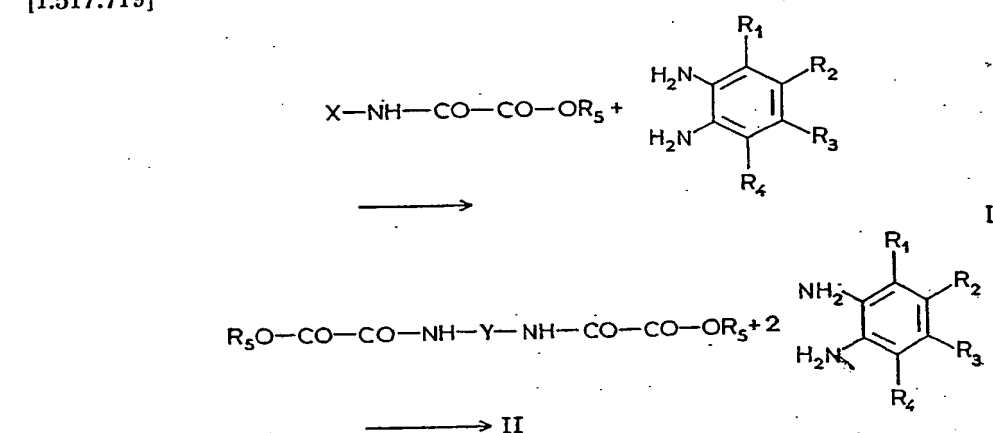
Les aryl carbamoyl benzimidazoles objets de la présente invention sont obtenus par condensation, soit d'aryl oxamate d'alcoyle ou d'aryle, soit d'arylène bis oxamate d'alcoyle ou d'aryle sur des o. diamines suivant le schéma suivant :

(Voir 1^{er} schéma page 2)

Dans ces formules, X, Y, R_1, R_2, R_3, R_4 représentent des radicaux déjà précisés pour les formules I et II ; R_5 peuvent être des radicaux alcoyles ou aryles.

On sait que, la formation classique du noyau benzimidazole a lieu par action d'acides carboxyliques ou de leurs dérivés sur des o.phénylène diamines (cf par exemple M. A. Phillips, J. Chem. Soc. 1928, p. 172) et s'effectue suivant le schéma :

(Voir 2^e schéma page 2)

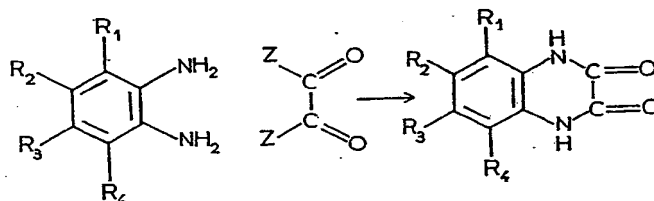


dans lequel Z peut être équivalent à alcoxy, aryl oxy, halogène, NH_2 ... etc.

Cependant, cette méthode de synthèse échoue lorsqu'elle est appliquée à des diacides (ou à leurs

esters) dont les deux groupes carboxyles sont vicinaux (cas de l'acide oxalique ou de ses dérivés).

On assiste alors à une condensation mettant en jeu les deux fonctions oxaliques et les deux fonctions amines portées par un même noyau, ce qui conduit à un dérivé de la quinoxaline, comme cela est explicité par le schéma ci-dessous :



La caractéristique remarquable de la présente invention est que les oxamates utilisés, qui sont pourtant des dérivés de l'acide oxalique, échappent à la réaction décrite ci-dessus. Lorsqu'ils sont opposés à une o-phénylène diamine, ils conduisent aux dérivés benzimidazoliques décrits par les formules I et II.

La nature aryl carbamoyl benzimidazole des produits I et II a été démontrée par voie chimique dans le cas le plus simple de la formule I, c'est à dire lorsque X est un phényle et $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$:

Le phényl carbamoyl-2 benzimidazole a été soumis à une hydrolyse alcaline et l'acide benzimidazole carboxylique-2 obtenu a été identifié avec un échantillon authentique, préparé par une synthèse décrite.

La structure de tous les autres carbamoyl benzimidazoles I et II est confirmée par la comparaison des spectres IR avec le phényl carbamoyl-2 benzimidazole.

On pourra effectuer la mise en œuvre de la présente invention en utilisant des quantités stoechiométriques des deux réactifs et en opérant à la fusion, ou en solution dans un solvant polaire comme le méta crésol, le diméthyl formamide, le diméthyl acétamide... etc.

Lorsque la réaction sera effectuée en solution on opérera avantageusement à la température du reflux. Les indications ci-dessus ne sauraient être considérées comme limitatives de la présente invention.

Les oxamates aromatiques, hydrocarbonés ou hétérocycliques pourront être utilisés. On citera simplement à titre d'exemple, sans que cette liste puisse être limitative :

- Le N-phényl oxamate d'éthyle ;
- Le N-phényl oxamate de phényle ;
- Le m. phénylène bis oxamate d'éthyle ;
- Le biphenylène-4,4' bis oxamate d'éthyle ;
- Le (méthylène-4,4' biphenylène) bis oxamate d'éthyle ;
- L'oxy-4,4' biphenylène) bis oxamate d'éthyle ;
- Le (naphtylène-1,5) bis oxamate d'éthyle ;
- Le (pyridylène-2,6) bis oxamate d'éthyle ;
- Le (sulfonyl-4,4' biphenylène) bis oxamate d'éthyle.

Ces esters oxamiques sont préparés par les méthodes décrites (voir par exemple brevet français n° 1.337.445, R. Meyer et A. Seelinger, Ber. 29, 2642 (1896), U.S. Patent 2.945.011, etc.), c'est à dire par chauffage à reflux de l'amine correspondante dans un excès d'ester oxalique.

Toutes les o-phénylènes diamines, diversement

substituées, sont utilisables dans le cadre de la présente invention.

Exemple 1. — Synthèse de phényl carbamoyl-2 benzimidazole par condensation à la fusion des réactifs :

10,8 g (0,1 mole) d'o.phénylène diamine pure et 19,3 g (0,1 mole) de N-phényl oxamate d'éthyle recristallisé de l'éthanol (P.F. 67°) sont intimement mélangés dans un ballon parcouru par un courant d'azote sec. Le mélange est plongé dans un bain de wood préalablement porté à 130° ; après fusion, la réaction se produit avec dégagement d'éthanol et d'eau. On maintient 30 mn à 130°, puis porte la masse obtenue 45 mn à 150°. Après refroidissement, la masse est reprise par l'éthanol chaud et le phényl carbamoyl-2 benzimidazole cristallise sous forme de fines paillettes blanches. Le produit filtré, lavé à l'éthanol et séché sous vide à 80 °C. pèse 11,5 g (50 %) P.F. : 236-237° (littérature : 235-236°, R. Gompper, E. Hoyer et H. Herlinger Chem. Ber. 92, 550, 1959).

Exemple 2. — Synthèse de phényl carbamoyl-2 benzimidazole en solution :

Une solution de 7,72 g (0,04 mole) de N-phényl oxamate d'éthyle dans 80 ml de m.crésol fraîchement distillé est placée dans un ballon de 250 ml muni d'une arrivée de gaz inerte, d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant à reflux. A la solution agitée et maintenue sous atmosphère inerte, on ajoute en une fois 4,32 g (0,04 mole) d'o.phénylène diamine pure. La solution est portée à reflux sous courant de gaz inerte pendant 15 heures ; par refroidissement, un précipité abondant se forme, il est filtré, lavé par un mélange éthanol-eau 50/50 (en volume), puis séché et recristallisé dans l'éthanol. On isole ainsi 6,72 g de phényl carbamoyl-2 benzimidazole pur, P.F. 235-236° (rendement : 70 %).

Analyse :

Calculé % pour :

$C_{14}H_{11}N_3O$ C 70,87 ; H 4,67 ; N 17,71

Trouvé % :

C 70,89 ; H 5,05 ; N 17,80

Masse moléculaire calculée : 237, déterminée : 238-239.

Exemple 3. — m.phénylène bis (carbamoyl-2 benzimidazole).

15,4 g (0,5 mole) de méta phénylène bis oxamate d'éthyle de P.F. 153 °C sont mis en solution dans 500 ml de m.crésol pur ; à cette solution maintenue sous atmosphère inerte, on ajoute 10,8 g d'o.phénylène diamine pure. La solution est portée à reflux, sous azote, pendant 15 heures. Par refroidissement, il se forme un précipité qui est isolé, lavé à l'éther et séché. Par recristalli-

sation dans le N-diméthyl formamide, on isole 8 g (40 %) de m.phénylène bis (carbamoyl-2 benzimidazole), infusible à 370°.

Analyse :

Calculé % pour :

$C_{22}H_{16}N_6O_2$ C 66,65 ; H 4,07 ; N 21,20

Trouvé % :

C 66,37 ; H 4,58 ; N 21,25

Absorption IR à 3 270 et 3 205 cm^{-1} (NH) 1667 cm^{-1} (C = O).

Exemple 4. — 4,4'-biphénylène bis (carbamoyl-2 benzimidazole).

A une solution de 19,2 g (0,5 mole) de 4,4' diphényl bis oxamate d'éthyle de P.F. 224-225° dans 250 ml de m.crésol pur, maintenue sous azote, on ajoute 10,8 g (1 mole) d'o.phénylène diamine pure. La solution est portée à reflux, avec agitation, pendant 15 heures ; après refroidissement, on isole par filtration un précipité qui est lavé par un mélange d'éthanol-eau, puis séché à 100° sous vide. On obtient ainsi 18,9 g (80 % de rendement) de 4,4' biphénylène bis (carbamoyl-2 benzimidazole) ne fondant pas à 370 °C.

Analyse :

Calculé % pour :

$C_{28}H_{20}N_4O_2$ C 71,17 ; H 4,27 ;

Trouvé % :

C 71,06 ; H 5,0 ;

Absorption IR à 3 226 cm^{-1} (NH) et 1 667 cm^{-1} (C = O).

Exemple 5. — Méthylène 4,4'-biphénylène bis (carbamoyl-2 benzimidazole).

Dans les mêmes conditions, à partir de 19,9 g (0,5 mole) de méthylène 4,4'-biphénylène bis oxamate d'éthyle de P.F. 152-153° et de 10,8 g (1 mole) d'o.phénylène diamine pure, on obtient 10,3 g (42 %) de produit infusible à 370 °C. IR : 3 270 et 3 200 cm^{-1} (NH) et 1 667 cm^{-1} (C = O).

RÉSUMÉ

L'invention concerne :

1° Un procédé de fabrication d'arylcarbamoyl-2 benzimidazoles et d'arylènes bis-carbamoyl-2 benzimidazoles, comprenant la réaction d'une ortho diamine aromatique avec un ester d'acide aryloxamique ou d'acide arylène-bis-oxamique ;

2° Les arylcarbamoyl-2 benzimidazoles et les arylènes bis-carbamoyl-2 benzimidazoles.

INSTITUT FRANÇAIS DU PÉTROLE,
DES CARBURANTS ET LUBRIFIANTS

Par procuration :

R. P. CONGARD

THIS PAGE BLANK (USPTO)